



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 248 593 A1

4(51) C 07 D 495/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 272 506 0

(22) 11.01.85

(44) 12.08.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Baumgartner, Angela, Dipl.-Pharm.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 = alkyl, R^3 = H, alkyl, phenyl, R^4 = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel II, worin R^1 , R^2 = alkyl, R^3 = H, alkyl, phenyl bedeuten, 4-basischsubstituierte Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Phosphoroxidchlorid, wobei die anfallenden 4-Chloride der allgemeinen Formel III anschließend mit einem primären Amin in einem polar protischen organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-yl-carbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2 = alkyl,

R^3 = H, alkyl, phenyl,

R^4 = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, mit Phosphoroxidchlorid zu 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel III, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und anschließend diese 4-Chlorderivate mit primären Aminen zur Reaktion gebracht werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-yl-carbonsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = alkyl,

R^3 = H, alkyl, phenyl,

R^4 = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Bekannt sind bisher lediglich die 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidine der allgemeinen Formel II. Eine weitere Derivatisierung derartiger Strukturen ist bisher noch nicht vorgenommen worden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 4-basischsubstituierte Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = alkyl,

R^3 = H, alkyl, phenyl,

R^4 = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-substituierte 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin R^1, R^2 = alkyl,

R^3 = H, alkyl, phenyl,

bedeuten,

mit Phosphoroxidchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin in der Siedehitze zu den 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern umgesetzt werden. Diese 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel III,

worin R^1, R^2 = alkyl,

R^3 = H, alkyl, phenyl,

bedeuten,

werden mit einem primären Amin in einem polar protischen organischen Lösungsmittel in der Siedehitze umgesetzt. Unter diesen Bedingungen wird lediglich das Chloratom in 4-Position gegen eine Aminogruppe ausgetauscht, wobei die 4-aminosubstituierten

BEST AVAILABLE COPY

Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², R³ und R⁴ obige Bedeutung besitzen, gebildet werden.

Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Ausführungsbeispielen erklärt werden:

Beispiel 1

4-Chlor-5-methylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester, C₁₀H₉ClN₂O₂S (256,7)

0,015 mol 5-Methyl-3,4-dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester, 9 ml Phosphoroxidchlorid und 0,75 ml N,N-Dimethylanilin werden 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in eine Eis-Wasser-Mischung eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit gesättigter Natriumkarbonatlösung neutralisiert. Nach dem Absaugen kristallisiert man aus Ethanol um.

Schmelzpunkt: 115–117°C, Ausbeute: 75%

Analog wird hergestellt:

4-Chlor-2,5-dimethylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

C₁₁H₁₁ClN₂O₂S, (270,7)

Schmelzpunkt: 183–185,5°C, Ausbeute: 69%

4-Chlor-5-methyl-2-phenylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

C₁₆H₁₃ClN₂O₂S, (332,8)

Schmelzpunkt: 149–152°C, Ausbeute: 86%

Beispiel 2

4-Aminothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

0,005 mol 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester werden mit 0,01 mol eines primärenamins in 18 ml Ethanol 4–8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittelvolumen im Vakuum auf 5 ml vermindert. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel (Methanol = a, Ethanol = b, Essigsäureethylester = c) umkristallisiert.

Nach dieser allgemeinen Vorschrift werden die in nachfolgender Tabelle zusammengefaßten Verbindungen hergestellt:

Tabelle

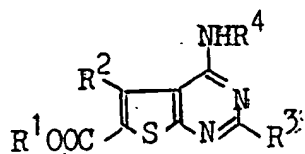
4-Aminothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester

(gemäß Formel I mit R¹ = ethyl, R² = methyl)

R ³	R ⁴	Summenformel	Molmasse	Schmelzpunkt (umkrist. aus)	Ausbeute (%)
H	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	313,4	165,5–167,5 (b)	60
H	C ₆ H ₄ -m-CH ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	327,4	166–169 (b)	55
H	C ₆ H ₄ -o-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	343,4	158–160,5 (c)	58
H	C ₆ H ₄ -m-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	343,4	138–140 (a)	82
H	C ₆ H ₄ -p-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	343,4	154–155,5 (b)	85
H	C ₆ H ₄ -o-Cl	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	347,8	159–162 (b)	84
H	C ₆ H ₄ -m-Cl	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	347,8	192–195 (b)	58
H	C ₆ H ₄ -p-Cl	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	347,8	166–169 (b)	77
H	C ₆ H ₄ -p-F	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	331,4	212,5–216 (b)	45
CH ₃	C ₆ H ₄ -p-OCH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	357,4	157,5–159,5 (b)	73
CH ₃	C ₆ H ₄ -m-Cl	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	361,9	140–142 (b)	89
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	389,5	179,5–182 (b)	25
C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -m-OCH ₃	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	419,5	143–145 (b)	82
C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -m-Cl	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	423,9	149–154 (b)	41
✓ H	CH ₂ -α-C ₄ H ₃ O	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	317,4	117–119,5 (b)	64
H	C ₆ H ₁₇	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	349,5	75–80 (a)	55

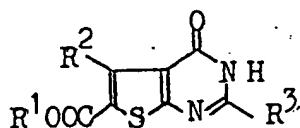
BEST AVAILABLE COPY

Formelblatt



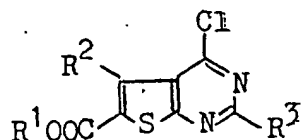
Formel I

R^1, R^2 = alkyl,
 R^3 = H, alkyl, phenyl,
 R^4 = alkyl, phenyl,
 subst. phenyl,
 aralkyl



Formel II

R^1, R^2 = alkyl,
 R^3 = H, alkyl, phenyl



Formel III

R^1, R^2 = alkyl,
 R^3 = H, alkyl, phenyl